



TITLE:

Abundant expression of the membrane-anchored protease-regulator RECK in the anterior pituitary gland and its implication in the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in mice( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Ogawa, Shuichiro

---

CITATION:

Ogawa, Shuichiro. Abundant expression of the membrane-anchored protease-regulator RECK in the anterior pituitary gland and its implication in the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in mice. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-07-27

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13362>

RIGHT:

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110790>

京都大学	博士（ 医学 ）	氏名	小川 秀一郎
論文題目	Abundant expression of the membrane-anchored protease-regulator RECK in the anterior pituitary gland and its implication in the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in mice  (細胞膜アンカー型プロテアーゼ制御因子 RECK のマウス下垂体前葉における豊富な発現と成長ホルモン/インスリン様成長因子系における役割)		
(論文内容の要旨)			
<p>悪性形質転換抑制遺伝子として発見された <i>RECK</i> は、GPI アンカー型 MMP 制御因子をコードする。<i>RECK</i> タンパク質は様々な哺乳類の正常組織で発現しており、多くの固形腫瘍で発現低下が見られる。一方、<i>Reck</i> 遺伝子欠損マウスは、血管形成異常や神経管形成不全を呈して胎生 10.5 日頃に死亡するため、<i>Reck</i> は胎仔発生に必須と考えられるが、成体におけるがん抑制以外の生理機能については不明の点が多い。</p> <p>本研究では、誕生後のマウスにおける <i>Reck</i> の生理機能に焦点を当て、以下の三つの実験を行なった。第一に、2 種類の <i>Reck</i> 発現リポーターマウス (<i>Reck-CreER<sup>T2</sup>;R26R</i>, <i>Reck-CreER<sup>T2</sup>;mTmG</i>) を用い、成体マウス体内の <i>Reck</i> 陽性細胞を可視化したところ、視床下部弓状核 (ARH) および下垂体において顕著な <i>Reck</i> 発現が認められた。特に下垂体では、3 つの領域 (前葉, 中葉, 後葉) のうち前葉 (anterior pituitary gland ; 以下 AP と略) で <i>Reck</i> 発現細胞が多く見られ、蛍光免疫二重染色により、これらの大部分が成長ホルモン (GH) 産生細胞 (somatotrophs) であることが判明した。</p> <p>第二に、生後マウスにおける <i>Reck</i> の役割に洞察を加えるため、致死的でない 2 種類の <i>Reck</i> 変異マウスの表現型を調べた。すなわち、一方は、胎生期から全身で <i>Reck</i> 発現量が正常の 20%程度にまで低下した「Hypo マウス」、他方は、胎生期から生後 10 日目までは正常の半分量の <i>Reck</i> 発現を保ち、生後 10 日目よりタモキシフェン (TAX) 誘導的に <i>Reck</i> をノックアウトした「TAX 投与 iKO マウス」である。これら 2 系統の <i>Reck</i> 変異マウスでは、体重および体長の低下、また、血清 IGF1 濃度の低下という共通の特徴が見出された。</p> <p>第三に、AP で豊富に発現する RECK がマウスの体重、体長、IGF1 分泌などに影響を与える分子機構について洞察を得るために、個体成長や代謝を制御するシグナル伝達経路「GH/IGF1 系」に含まれる分子の発現量を、(1) 野生型、(2) <i>Reck</i><sup>+/+</sup>(胎生期から <i>Reck</i> 発現量が正常の半分)、(3) Hypo、(4) TAX 投与 iKO、の 4 種のマウス間で比較した。具体的には、AP で発現する 4 種類の G タンパク質共役型受容体 (GHRHR, GHSR, SSTR2, SSTR5) と、肝臓で発現し IGF1 分泌の促進に関わる GH 受容体 (GHR) について、mRNA および免疫染色強度を定量した。その結果、<i>Reck</i><sup>+/+</sup>マウスでは、AP で GHRHR および GHSR の mRNA 低下が見られるが免疫染色強度は野生型と変わらないこと、一方、Hypo マウスでは、AP で GHSR の mRNA 増加および免疫染色強度の低下、肝臓で GHR の免疫染色強度の低下が見られることが分かった。個々の細胞レベルでは Hypo マウスよりもさらに <i>Reck</i> 発現量の低い TAX 投与 iKO マウスでは、AP で GH 分泌促進に関わる受容体 GHRHR の免疫染色強度およびタンパク質量の有意な低下が見出された。</p> <p>以上の結果より、<i>RECK</i> は GH/IGF1 系の機能維持を介して個体成長や代謝に貢献する可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

GPI アンカー型 MMP 制御因子 *RECK* は、多くのがんで発現低下が見られ、マウス胎仔発生に必須であることが知られている。一方、*Reck* ノックアウトマウスが胎生致死形質を示すため、成体における *RECK* の生理機能は不明だった。本研究では、*Reck* 発現リポーターマウスおよび 2 系統の生存可能な *Reck* 変異マウス (*Hypo*, *iKO*) を用い、この問題を検討した。*Reck* 発現リポーターマウスを用いた検索からは、視床下部の弓状核および下垂体前葉の成長ホルモン (GH) 産生細胞において *Reck* が発現していることが見出された。また、2 系統の *Reck* 変異マウスに共通した特徴として、低体重、低体長、血中 IGF1 濃度低下が見出された。これらの観察から、*RECK* が GH/IGF1 系を介してマウスの成長や代謝に影響を与えている可能性が示唆された。そこで、*Reck* 発現量の異なる 4 種のマウスにおける GH/IGF1 系関連分子 (下垂体前葉の 4 種の G タンパク質共役型受容体 *GHRHR*、*GHSR*、*SSTR2*、*SSTR5*、および肝臓の GH 受容体) の発現量を、免疫染色、定量 RT-PCR、免疫ブロット等の手法を用いて比較した。その結果、*RECK* が一部の受容体の適正な量の保持に関わることが示唆された。これらの知見に基づき、申請者らは、*RECK* が GH/IGF1 系の維持を介して適正な個体成長や代謝の維持に関わるというモデルを提唱した。

以上の研究は、がん抑制因子 *RECK* の内分泌系維持における新たな役割を示したものであり、分子腫瘍学および内分泌学の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 5 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。